

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

酸安定性・持続型
マクロライド系抗生剤
日本薬局方 ロキシスロマイシン錠

ルリッド[®]錠150
Rulid[®] Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中に日局ロキシスロマイシン150mg(力価)含有
一般名	和名：ロキシスロマイシン 洋名：Roxithromycin
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：1991年1月18日 薬価基準収載年月日：1991年3月15日 販売開始年月日：1991年3月15日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室(平日9:00～17:00) TEL:0120-109-905 FAX:(03)6301-3010 医療関係者向け製品情報サイト:サノフィ e-MR http://e-mr.sanofi.co.jp/

本IFは2020年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項… 2
 - (1) 承認条件…………… 2
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMPの概要…………… 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
 - (1) 和名…………… 3
 - (2) 洋名…………… 3
 - (3) 名称の由来…………… 3
2. 一般名…………… 3
 - (1) 和名 (命名法) …… 3
 - (2) 洋名 (命名法) …… 3
 - (3) ステム (stem) …… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 3
5. 化学名(命名法)又は本質…………… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 5
 - (1) 外観・性状…………… 5
 - (2) 溶解性…………… 5
 - (3) 吸湿性…………… 5
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 5
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 5
 - (6) 分配係数…………… 5
 - (7) その他の主な示性値…………… 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
 - (1) 剤形の区別…………… 7
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 7
 - (3) 識別コード…………… 7
 - (4) 製剤の物性…………… 7
 - (5) その他…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 7
 - (2) 電解質等の濃度…………… 7
 - (3) 熱量…………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 7
4. 力価…………… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8

7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化) …… 8
9. 溶出性…………… 8
10. 容器・包装…………… 9
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 9
 - (2) 包装…………… 9
 - (3) 予備容量…………… 9
 - (4) 容器の材質…………… 9
11. 別途提供される資材類…………… 9
12. その他…………… 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 10
3. 用法及び用量…………… 10
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 10
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 10
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 10
5. 臨床成績…………… 11
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 11
 - (2) 臨床薬理試験…………… 11
 - (3) 用量反応探索試験…………… 11
 - (4) 検証的試験…………… 12
 - 1) 有効性検証試験…………… 12
 - 2) 安全性試験…………… 13
 - (5) 患者・病態別試験…………… 13
 - (6) 治療的使用…………… 13
 - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 13
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 13
 - (7) その他…………… 13

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 14
2. 薬理作用…………… 14
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 14
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 14
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 17

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 18
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 18
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 18
 - (3) 中毒域…………… 19
 - (4) 食事・併用薬の影響…………… 19
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 20
 - (1) 解析方法…………… 20

(2) 吸収速度定数	20
(3) 消失速度定数	20
(4) クリアランス	20
(5) 分布容積	20
(6) その他	20
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	21
(1) 解析方法	21
(2) パラメータ変動要因	21
4. 吸収	21
5. 分布	21
(1) 血液-脳関門通過性	21
(2) 血液-胎盤関門通過性	21
(3) 乳汁への移行性	22
(4) 髄液への移行性	22
(5) その他の組織への移行性	23
(6) 血漿蛋白結合率	24
6. 代謝	25
(1) 代謝部位及び代謝経路	25
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	25
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	25
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	26
7. 排泄	27
8. トランスポーターに関する情報	28
9. 透析等による除去率	29
10. 特定の背景を有する患者	29
11. その他	30

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由	31
2. 禁忌内容とその理由	31
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
5. 重要な基本的注意とその理由	31
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31
(1) 合併症・既往歴等のある患者	31
(2) 腎機能障害患者	32
(3) 肝機能障害患者	32
(4) 生殖能を有する者	32
(5) 妊婦	32
(6) 授乳婦	32
(7) 小児等	32
(8) 高齢者	32
7. 相互作用	33
(1) 併用禁忌とその理由	33
(2) 併用注意とその理由	33
8. 副作用	33
(1) 重大な副作用と初期症状	33
(2) その他の副作用	35
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
10. 過量投与	38

11. 適用上の注意	39
12. その他の注意	39
(1) 臨床使用に基づく情報	39
(2) 非臨床試験に基づく情報	39

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	40
(1) 薬効薬理試験	40
(2) 安全性薬理試験	40
(3) その他の薬理試験	40
2. 毒性試験	41
(1) 単回投与毒性試験	41
(2) 反復投与毒性試験	41
(3) 遺伝毒性試験	41
(4) がん原性試験	41
(5) 生殖発生毒性試験	42
(6) 局所刺激性試験	42
(7) その他の特殊毒性	42

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	43
2. 有効期間	43
3. 包装状態での貯法	43
4. 取扱い上の注意	43
5. 患者向け資材	43
6. 同一成分・同効薬	43
7. 国際誕生年月日	43
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	43
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	44
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	44
11. 再審査期間	44
12. 投薬期間制限に関する情報	44
13. 各種コード	45
14. 保険給付上の注意	45

XI. 文献

1. 引用文献	46
2. その他の参考文献	46

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	47
2. 海外における臨床支援情報	49

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	51
(1) 粉碎	51
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	51
2. その他の関連資料	51

略語表

略語	略語内容
Al-P	アルカリフォスファターゼ
ALT(GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
AST(GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	投与後 0~24 時間の薬物濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₇₂	投与後 0~72 時間の薬物濃度-時間曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
CAPD	持続的外来腹膜透析
C _{max}	最高血中濃度
ED ₅₀	50%作用用量
FFA	遊離脂肪酸
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
K _{ab}	吸収速度定数
K _{el}	消失速度定数
LD ₅₀	50%致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MIC	最小発育阻止濃度
t _{1/2}	消失半減期
TLC	Thin layer chromatography
t _{max}	最高血中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ルリッド錠 150 の有効成分であるロキシシロマイシンは、ルセル・ユクラフ社（現 サノフィ社）で研究開発された新規マクロライド系抗生剤で、エリスロマイシン A の誘導体である。従来のマクロライドにみられる酸に対する不安定性を改善し、酸安定性を高めたことから、経口吸収性、組織移行性に優れ、持続性の強い生体内抗菌力を示す。このことから、1 回 1 錠（150mg）、1 日 2 回投薬で十分な臨床効果を示し、ニューマクロライド系抗生剤として国内においては、1991 年 1 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. 高い血中濃度と優れた持続性を示す。
2. ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）、アクネ菌に優れた抗菌作用を示す（*in vitro*）。
3. 咽頭・喉頭炎、肺炎などの呼吸器感染症や副鼻腔炎などの耳鼻科領域感染症、表在性皮膚感染症や深在性皮膚感染症、歯周組織炎などの菌性感染症に対し優れた臨床効果を示す。
4. ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）に対し優れた臨床効果を示す。
5. 総症例 8,903 例中、202 例（2.27%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、ALT（GPT）上昇 42 件（0.47%）、AST（GOT）上昇 32 件（0.36%）、好酸球増多 24 件（0.27%）、下痢 14 件（0.16%）、胃不快感 13 件（0.15%）であった。

（再審査終了時並びに効能・効果追加時）

重大な副作用として、**ショック、アナフィラキシー、偽膜性大腸炎、出血性大腸炎、間質性肺炎、血小板減少症、肝機能障害、黄疸、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes を含む）**があらわれることがある。

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、ロキシシロマイシンを有効成分とし、従来のマクロライドにみられる酸に対する不安定性を改善し、酸安定性を高めたことから、経口吸収性、組織移行性に優れ、持続性の強い生体内抗菌力を示す酸安定性・持続型マクロライド系抗生剤である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件
該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ルリッド®錠 150

(2) 洋名

Rulid® Tablets

(3) 名称の由来

(RU) (Macrolide)

ルセルのマクロライドより命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ロキシスロマイシン

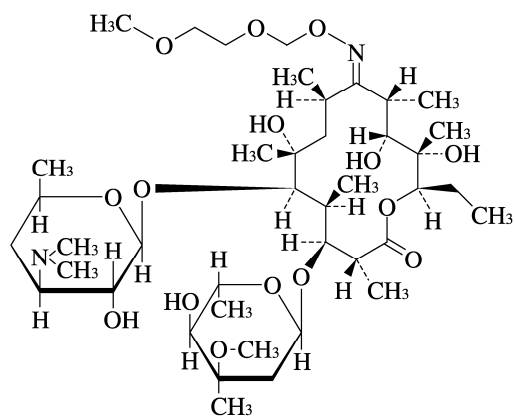
(2) 洋名 (命名法)

Roxithromycin (JAN, INN)

(3) ステム (stem)

Streptomyces 属産生抗生物質：-mycin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₄₁H₇₆N₂O₁₅

分子量：837.05

II. 名称に関する項目

5. 化学名(命名法)又は本質

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*,8*R*,9*E*, 10*R*,11*R*,12*S*,13*R*)-5-(3,4,6-Trideoxy-3-dimethylamino- β -D-xylo-hexopyranosyloxy)-3-(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- α -L-ribo-hexopyranosyloxy)-6,11,12-trihydroxy-9-(2-methoxyethoxy)methoxyimino-2,4,6,8,10,12-hexamethylpentadecan-13-olide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : RU28965

略号 : RXM

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

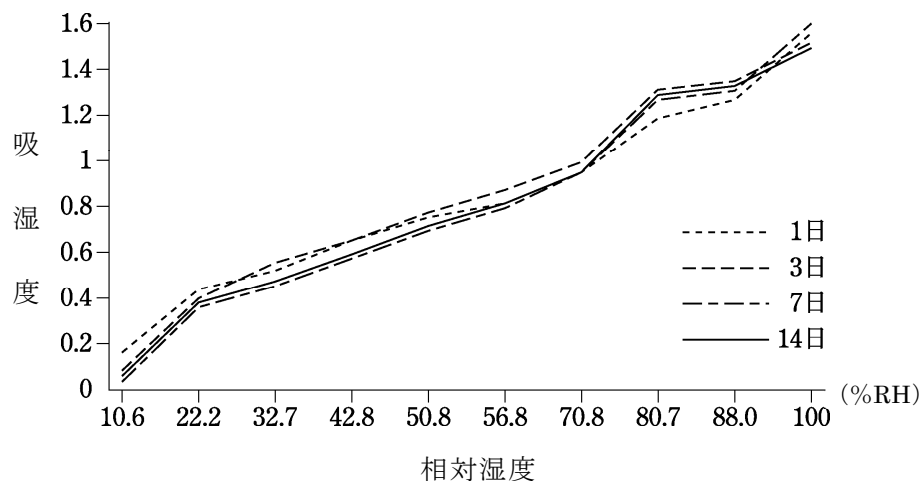
白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

エタノール(95)又はアセトンに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿度は相対湿度と比例関係にあり、相対湿度 100%におけるロキシスロマイシン吸湿度は約 1.5%であった。



ロキシスロマイシンの吸湿度と相対湿度の関係

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：122～126℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：測定困難（酸性で分解するため）

(6) 分配係数

ロキシスロマイシンのオクタノール／リン酸塩緩衝液系での 25℃における分配係数

ロキシスロマイシンの分配係数

緩衝液の pH	分配係数
4.5	3.1×10^{-1}
4.9	4.2×10^{-1}
6.0	1.4
7.0	3.0
8.0	3.3

(リン酸塩緩衝液：イオン強度 I=0.1)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値

1. 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -93~-96°
(脱水物に換算したもの 0.5g、アセトン、50mL、100mm)
2. 吸光度：測定できず（極大吸収がない）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

1. 各種条件下における安定性

ロキシスロマイシンを下記の各条件下に保存し、性状（外観及びにおい）、確認試験（塩酸・アセトンとの反応、薄層クロマトグラフィー、赤外吸収スペクトル）、比旋光度、含湿度、毒性物質試験、力価〔円筒平板法、液体クロマトグラフィー（絶対検量線法）〕、溶状及び分解物（薄層クロマトグラフィー）について試験を行った。

有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		室温	気密容器	42 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度	40℃	気密容器	6 ヶ月	変化なし
	湿度	40℃・75%RH	気密容器	6 ヶ月	変化なし
		40℃・75%RH	開放状態	6 ヶ月	変化なし
	光	室温 散光	気密容器	12 ヶ月	変化なし

以上の試験結果より、ロキシスロマイシンは温度、湿度及び光に対して安定であることが明らかとなった。

2. 強制分解試験による主な反応生成物

ロキシスロマイシンの分解生成物を調べるため、各種条件下での安定性について検討した結果、次の結論を得た。

- (1) 本品は固体状態で、加熱条件（80℃）、加熱加湿条件（80℃・90%RH）及び光照射条件（人工太陽光照射）のいずれの条件下においても、変化は認められず安定であった。
- (2) 溶液状態では中性、アルカリ性及び光照射の条件下では安定であるが、酸性条件下では分解し、メタノール：1mol/L 塩酸混液（1：1）中で室温保存 10 分、20 分及び 60 分後の残存率はそれぞれ 51.0、27.5 及び 0.4%であった。
- (3) 酸性分解は、エリスロマイシンの酸性分解と同様に、グリコシド結合の加水分解が主反応であり、生成した分解物は、クラディノース（ $C_8H_{16}O_4$ ）の離脱したデスクラディノース体であった。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日本薬局方「ロキシスロマイシン」の確認試験による。

定量法

日本薬局方「ロキシスロマイシン」の定量法による。


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

外形	色・剤形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	識別 コード
	白色のフィルム コーティング錠	9.1	4.0	215	RU 164 D

(3) 識別コード

RU 164 D

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ルリッド錠150
有効成分 (1錠中)	日局ロキシスロマイシン150mg (力価)
添加物	トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ポリオキシエチレン [160]ポリオキシプロピレン [30]グリコール、ヒプロメロース、ブドウ糖、プロピレングリコール、酸化チタン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. カ価

1錠中に日局ロキシスロマイシン 150mg(カ価)を含有する。

5. 混入する可能性のある夾雑物

エリスロマイシンオキシム（合成中間体）

6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤を下記の各条件下に保存し、含湿度、カ価〔円筒平板法、液体クロマトグラフィー（絶対検量線法）〕、性状（外観）、確認試験（塩酸・アセトンとの反応、薄層クロマトグラフィー）、崩壊試験、硬度、分解物（薄層クロマトグラフィー）及び平均重量について測定した。

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		室温	PTP包装	42ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度	40℃遮光	PTP包装	6ヵ月	変化なし
		50℃遮光	PTP包装	6ヵ月	変化なし
	湿度	40℃・75%RH	PTP包装	6ヵ月	変化なし
		40℃・75%RH	無包装	6ヵ月	変化なし
	光	室温 散光	PTP包装	12ヵ月	変化なし

以上の試験結果より、本剤は温度、湿度及び光に対して安定であることが明らかとなった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日本薬局方「ロキシスロマイシン錠」の溶出性に従って試験を行うとき、これに適合する。

IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

100錠 [10錠(PTP)×10]

500錠 [10錠(PTP)×50]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTPシート：ポリプロピレン、アルミニウム

PTPバンド：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○適応菌種

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、アクネ菌、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）

○適応症

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、中耳炎、副鼻腔炎〉

「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

（解説）

「抗微生物薬適正使用の手引き」を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断する必要があるため記載した。なお、令和2年9月8日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づき、令和元年12月5日に「抗微生物薬適正使用の手引き」が改訂され、中耳炎治療に関する内容が追加されたため、当該手引きを参照する疾患として中耳炎を追記した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはロキシシロマイシンとして1日量300mg（力価）を2回に分割し、経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験²⁾

1. 単回投与*

- (1)健康成人男子に対し本剤（力価）を 100mg*（12 例）、150mg（12 例）、300mg*（12 例）を空腹時単回経口投与した結果、臨床症状において、300mg*（力価）投与で下痢 1 例が見られ、臨床検査値において、100mg*（力価）投与でフィブリノーゲンの減少 1 例、300mg*（力価）投与で網赤血球増加 1 例が見られた。その他の例では、臨床症状、臨床検査値において異常は認められなかった。
- (2)健康成人男子に対し本剤（力価）を 300mg*（12 例）、600mg*（12 例）を空腹時単回経口投与した結果、300mg*（力価）投与では、臨床症状において軟便 2 例、臨床検査において網赤血球増加 2 例が見られた。600mg*（力価）投与では、臨床症状において下痢 6 例、軟便 1 例、臨床検査において網赤血球増加 1 例、活性化部分トロンボプラスチン増加 1 例であった。

2. 連続投与

- (1)健康成人男子 7 例に対し、本剤 150mg（力価）を連続 7 回（150mg（力価）錠/日*、7 日間）経口投与した結果、臨床症状では、下痢 3 例、頭痛 1 例が見られた。臨床検査値等その他に異常は認められなかった。
- (2)実薬投与群として健康成人男子 7 例に本剤を連続 29 回（150mg（力価）2 錠/日、15 日間）にわたって 12 時間間隔で経口投与し、プラセボ投与群として、健康成人男子 7 例で同様に連続 29 回（プラセボ錠 2 錠/日、15 日間）経口投与した結果、実薬投与群では臨床症状・臨床検査等に異常は認められなかったが、プラセボ投与群においては、臨床症状で下痢 2 例、臨床検査値で尿中 α_1 -ミクログロブリンの上昇 1 例であった。

*承認外用法・用量である。

承認用法・用量は「1 日量 300mg(力価)を 2 回に分割し、経口投与する」である。

(3) 用量反応探索試験

ロキシシロマイシンは、その薬動学的特性により外国での常用量（1 日 300mg を 2 回に分割して、経口投与する）から、本邦の第 II 相臨床試験では、1 日量 200-400mg（力価）の経口投与について検討した。その結果、1 日量 200mg（分 2）で有効率 79.0%（132/167）、1 日量 300mg（分 2）で有効率 77.3%（778/1006）、1 日量 400mg（分 2）で有効率 75.4%（159/211）と用量依存は認められなかった。また、副作用発現率は、1 日量 200mg（分 2）と 1 日量 300mg（分 2）とはほとんど差が認められなかった。さらに第二相臨床試験では、1 日量 200mg（分 2）においては、重症症例に投与された症例がほとんどないことなどの結果から、1 日量 300mg（分 2）の方が 1 日量 200mg（分 2）に比べてより確実に有用性が期待できると考えられた。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

二重盲検比較試験〔呼吸器感染症（肺炎、扁桃炎）、中耳炎、皮膚軟部組織感染症、急性歯性感染症〕を含む臨床試験2039例の概要は次のとおりである。

1. 皮膚軟部組織感染症³⁾

ブドウ球菌属等による各種皮膚軟部組織感染症に対し、有効率80.0%（356/445）であった。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性が確認された。

さらに、アクネ菌によるざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）に対し、有効率71.9%（41/57）であった。

2. 呼吸器感染症

(1) 咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎⁴⁾

ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌等による咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎に対し、有効率84.1%（297/353）であった。また、扁桃炎に対する二重盲検比較試験によって本剤の有用性が確認された。

(2) 肺炎⁵⁾

ブドウ球菌属、肺炎球菌、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）等による肺炎に対し、有効率81.6%（204/250）であった。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性が確認された。

3. 耳鼻科領域感染症

(1) 中耳炎⁶⁾

ブドウ球菌属等による中耳炎に対し、有効率55.5%（106/191）であった。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性が確認された。

(2) 副鼻腔炎⁷⁾

ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌等による副鼻腔炎に対し、有効率87.8%（36/41）であった。

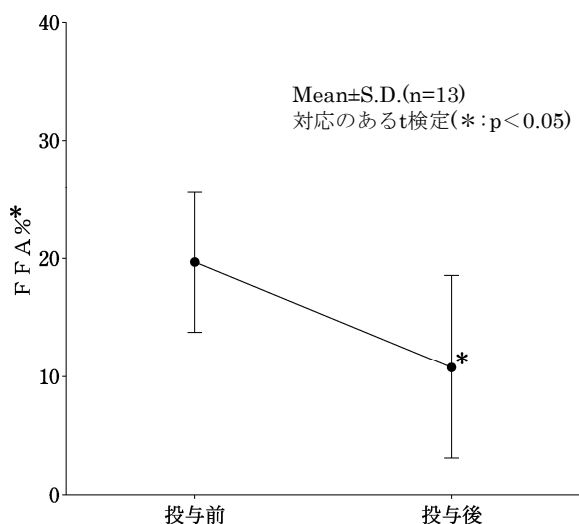
4. 急性歯性感染症（歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎）⁸⁾

レンサ球菌属等による急性歯性感染症に対し、有効率82.9%（262/316）であった。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性が確認された。

<参考>⁹⁾

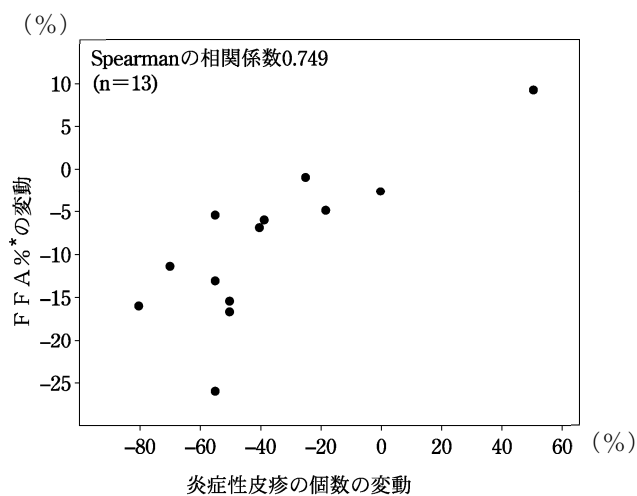
ざ瘡の主な原因菌の産生するリパーゼの作用で生成される遊離脂肪酸（FFA）は、面疱形成と炎症惹起過程で重要な役割を果たすと考えられることから、膿疱性ざ瘡患者20例について、本剤150mg（力価）を1回1錠、1日2回朝・夕14日間経口投与し、投与前後における顔面の皮脂中の遊離脂肪酸量の推移と治療効果について検討した。評価対象13例でのグリセロールエステル量に対する遊離脂肪酸量の比率および炎症性皮疹の個数ともに、投与前に比較して投与後において有意な減少が認められ、両者には高い相関が認められた。

V. 治療に関する項目



遊離脂肪酸比率 (F F A %) の推移

* F F A % : (F F A / グリセロールエステル) × 100



遊離脂肪酸比率 (F F A %) と炎症性皮疹の個数との相関

* F F A % : (F F A / グリセロールエステル) × 100

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

「Ⅷ. 8. (2) その他の副作用」の項参照

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

マクロライド系抗生物質

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1. 作用部位

細菌のリボゾーム

2. 作用機序

他のマクロライド系薬剤同様、細菌のリボゾームに作用し、タンパク合成を阻害する。

ロキシスロマイシンは黄色ブドウ球菌、大腸菌*のリボゾームと1対1の割合で結合することが認められた。また、大腸菌リボゾーム50Sサブユニットと特異的に結合するが30Sサブユニットには受容体部位を持たないことが認められ、ロキシスロマイシンの作用機序は従来のマクロライドと同様にリボゾームに対する結合、特に50Sリボゾームに作用することが確認された。

ロキシスロマイシンはブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、アクネ菌及び肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)に抗菌作用を示し、細菌に対して静菌的又は一部殺菌的である。 *承認外菌種

(2) 薬効を裏付ける試験成績

感受性菌の種類及びMIC

1. 実験的感染症治療効果^{10)~14)}

黄色ブドウ球菌、化膿レンサ球菌、肺炎球菌によるマウス全身感染症に対するロキシスロマイシン、エリスロマイシン、ジョサマイシンとの治療効果について検討した結果、ロキシスロマイシンは優れた治療効果(ED₅₀)を示した。

VI. 薬効薬理に関する項目

マウス全身感染症に対する治療効果

菌種	接種菌量 (cfu/mouse)	薬 剤	MIC($\mu\text{g}/\text{mL}$)		ED ₅₀ (mg/mouse)
			10 ⁶	10 ⁸	
<i>S.aureus</i> SMITH	3.1×10 ⁶	RU	0.20	0.39	0.20(0.13~0.30)
		EM	0.10	0.20	0.40(0.21~0.74)
		JM	0.39	0.78	1.98(1.21~3.26)
<i>S.aureus</i> TMS 27	1.9×10 ⁸	RU	0.39	0.78	0.20(0.11~0.34)
		EM	0.20	0.39	0.50(0.28~0.87)
		JM	0.78	0.78	0.39(0.22~0.69)
<i>S.aureus</i> TMS 298	4.8×10 ⁷	RU	25	>100	12.6(7.9~20.2)
		EM	3.12	>100	15.9(10.8~23.4)
		JM	0.39	1.56	10.0(10.0~10.0)
<i>S.aureus</i> TMS 299	1.6×10 ⁷	RU	0.39	1.56	1.57(1.14~2.18)
		EM	0.20	0.39	7.94(6.30~10.0)
		JM	0.39	1.56	>20
<i>S.pyogenes</i> TMS 1	2.8×10 ⁶	RU	0.10	0.78	0.20(0.16~0.25)
		EM	0.025	0.39	0.63(0.45~0.87)
		JM	0.20	0.78	2.50(1.80~3.47)
<i>S.pyogenes</i> TMS 22	5.8×10 ⁷	RU	0.10	0.10	0.16(0.10~0.24)
		EM	0.025	0.39	0.63(0.39~1.01)
		JM	0.20	0.78	7.94(6.30~10.0)
<i>S.pneumoniae</i> TMS 43	5.0×10 ⁸	RU	0.012	0.05	0.31(0.17~0.58)
		EM	0.012	0.025	1.97(1.16~3.33)
		JM	0.10	0.10	3.93(2.42~6.39)
<i>S.pneumoniae</i> TMS 51	2.7×10 ⁶	RU	0.10	0.10	0.25(0.16~0.38)
		EM	0.025	0.05	0.63(0.63~0.63)
		JM	0.10	0.20	1.77(1.18~2.11)

投与方法：経口投与(腹腔内接種 1 時間後)

動物：ICR 系雄性マウス(6 匹/群)

ED₅₀：Van der Waerden 法

()：95%信頼限界

VI. 薬効薬理に関する項目

2. 抗菌スペクトル

ロキシシロマイシンはエリスロマイシンと同様に、グラム陽性菌、一部のグラム陰性菌に抗菌スペクトルを示した。

好気性標準菌株に対する抗菌スペクトル

分類	接種菌量		10 ⁸	10 ⁶	分類	接種菌量		10 ⁸	10 ⁶
	菌種					菌種			
グ ラ ム 陽 性 菌	<i>S. aureus</i> FDA 209P JC-1		0.20	0.10	グ ラ ム 陰 性 菌	<i>E. coli</i> NIHJ JC-1*		100	100
	<i>S. aureus</i> TERAJIMA		0.20	0.20		<i>E. coli</i> K12 C600*		>100	100
	<i>S. aureus</i> MS 353		0.20	0.20		<i>E. coli</i> B*		50	25
	<i>S. aureus</i> SMITH		0.20	0.20		<i>K. pneumoniae</i> PC1-602*		25	12.5
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923		0.78	0.39		<i>S. typhimurium</i> HD 971*		>100	100
	<i>S. aureus</i> NEUMANN		0.78	0.39		<i>S. typhi</i> 901*		>100	>100
	<i>S. aureus</i> E-46		0.78	0.39		<i>S. paratyphi</i> 1015*		100	100
	<i>S. aureus</i> No.50774		0.78	0.39		<i>S. schottmuellei</i> 8006*		>100	>100
	<i>S. epidermidis</i> HD 866		0.20	0.10		<i>S. enteritidis</i> G14*		>100	100
	<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228		0.78	0.20		<i>S. marcescens</i> IAM 1184*		>100	>100
	<i>S. pyogenes</i> Cook		0.05	0.05		<i>P. morgani</i> IFO 3848*		>100	>100
	<i>S. pyogenes</i> HD 689		0.05	0.05		<i>P. mirabilis</i> IFO 3848*		>100	>100
	<i>S. pyogenes</i> S-23		0.20	0.10		<i>P. vulgaris</i> OX-19*		>100	>100
	<i>S. pyogenes</i> C-203		0.10	0.10		<i>P. vulgaris</i> HX-19*		>100	>100
	Viridans group <i>Streptococcus</i>		0.20	0.20		<i>P. rettgeri</i> IFO 3850*		>100	>100
	<i>S. pneumoniae</i> I		0.05	0.05		<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048*		>100	>100
	<i>S. pneumoniae</i> II		0.10	0.10		<i>E. cloacae</i> IFO 963*		>100	>100
	<i>S. pneumoniae</i> III		0.05	0.05		<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445*		>100	>100
	<i>C. diphtheriae</i> *		≦0.025	≦0.025		<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490*		>100	>100
	<i>E. faecalis</i> ATCC 8043*		0.05	0.05		<i>P. aeruginosa</i> PAO 1*		>100	>100
<i>M. luteus</i> ATCC 9341*		0.20	0.05						
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633*		0.20	0.10						

MIC(μg/mL)
* 承認外菌種

嫌気性標準菌株に対する抗菌スペクトル

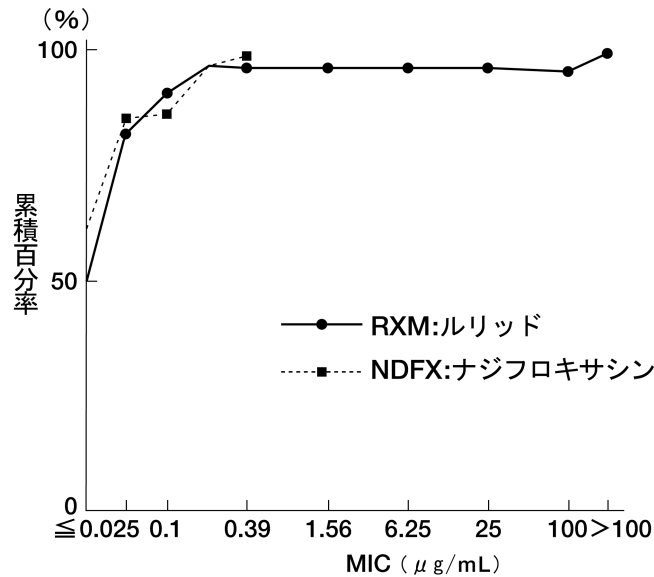
分類	接種菌量		10 ⁸	10 ⁶	分類	接種菌量		10 ⁸	10 ⁶
	菌種					菌種			
グ ラ ム 陽 性 菌	<i>P. anaerobius</i> ATCC 27337*		0.20	0.10	グ ラ ム 陰 性 菌	<i>B. fragilis</i> GAI 5562*		6.25	3.13
	<i>P. magnus</i> ATCC 29328*		6.25	3.13		<i>B. fragilis</i> GAI 0558*		12.5	6.25
	<i>P. micros</i> VPI 5464-1*		0.78	≦0.025		<i>B. vulgatus</i> ATCC 29327*		1.56	0.78
	<i>P. prevotii</i> ATCC 9321*		6.25	3.13		<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 3304*		50	25
	<i>S. constellatus</i> ATCC 27823		0.20	0.10		<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 2926*		50	50
	<i>S. intermedius</i> ATCC 27335		0.39	0.20		<i>B. asaccharolyticus</i> GAI 0415*		0.10	≦0.025
	<i>S. asaceharolyticus</i> GAI 5520		3.13	≦0.025		<i>B. melaninogenicus</i> GAI 0413*		1.56	0.20
	<i>P. acnes</i> ATCC 11828		0.20	≦0.025		<i>B. bivius</i> ATCC 29303*		0.78	0.39
	<i>P. granulosum</i> GAI 7414*		0.20	0.05		<i>F. varium</i> GAI 5566*		>100	>100
	<i>B. adolescentis</i> ATCC 15703*		0.10	0.05		<i>F. mortiferum</i> GAI 9817*		>100	>100
	<i>E. aerofaciens</i> ATCC 25986*		≦0.025	≦0.025		<i>V. parvula</i> ATCC 10790*		50	25
	<i>C. perfringens</i> GAI 5526*		3.13	1.56					
	<i>C. perfringens</i> ATCC 3624*		6.25	1.56					
	<i>C. septicum</i> ATCC 12464*		0.78	0.78					
<i>C. tertium</i> ATCC 19405*		3.13	3.13						

MIC(μg/mL)
* 承認外菌種

VI. 薬効薬理に関する項目

3. 臨床分離株に対する抗菌作用^{9),15),16)}

ブドウ球菌属、レンサ球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリスに対する抗菌力は、ジョサマイシン、酢酸ミデカマイシンに比べ同等かそれ以上であった。また、アクネ菌、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）に対して、優れた抗菌力を示した。



アクネ菌(55株)に対する抗菌力(*in vitro*)

4. 耐性誘導能¹¹⁾

黄色ブドウ球菌のエリスロマイシン、オレアンドマイシンで耐性誘導されるB群耐性誘導株とエリスロマイシンのみで耐性誘導されるC群耐性誘導株を用いた耐性誘導実験では、ロキシスロマイシンはエリスロマイシンと同様に耐性誘導能を有していることが示され、耐性誘導後にみられる菌の増殖曲線はロキシスロマイシン、エリスロマイシン含有培地ともほとんど同じ曲線が得られた。

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

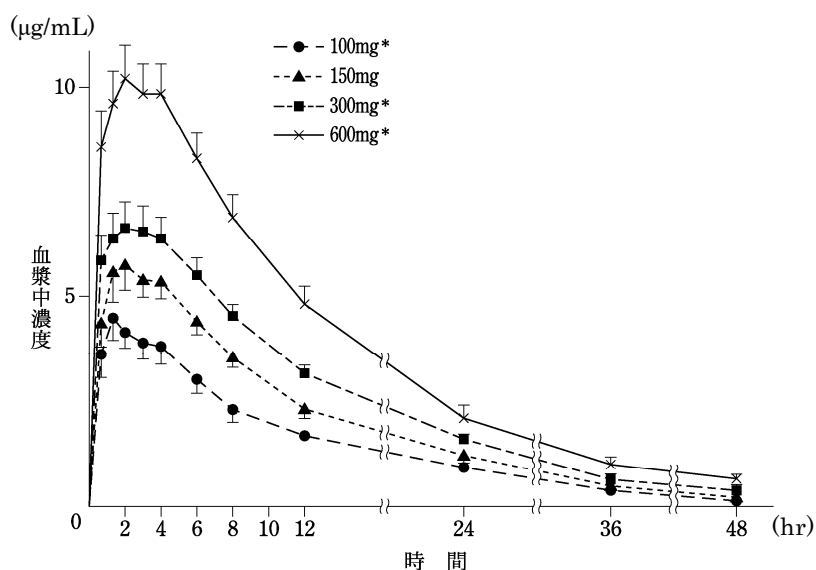
(1) 治療上有効な血中濃度

炎症巣移行時起炎菌の MIC 以上

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1. 単回投与¹⁷⁾ *

健康成人男子に本剤（力価）100*、150、300*、600*mg を経口投与した際の投与 2 時間後の血漿中濃度は、それぞれ、3.71、5.78、7.23、10.22 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で用量依存性が認められ、AUC もほぼ投与量に依存して増加した。



ロキシスロマイシン経口投与後の血漿中濃度 (Mean \pm S.E.)

ロキシスロマイシンの薬物動態パラメータ

投与量	例数	t_{\max} (hr)	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
100mg*	12	1.8	4.4	6.99	49.54
150mg	12	2.5	6.8	6.23	75.31
300mg*	24	2.0	8.1	7.89	105.19
600mg*	12	2.2	10.8	9.07	155.90

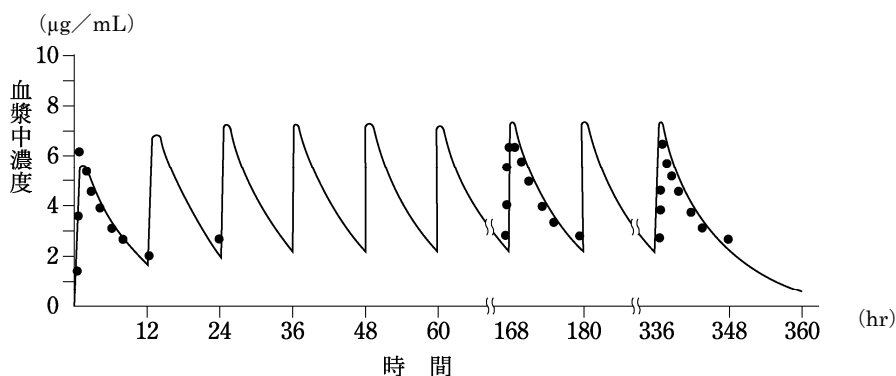
*承認外用法・用量である。

承認用法・用量は「1 日量 300mg(力価)を 2 回に分割し、経口投与する」である。

VII. 薬物動態に関する項目

2. 反復投与¹⁷⁾

健康成人男子 6 例に本剤 150mg (力価) を 1 日 2 回、15 日間反復投与した際、血漿中濃度及び尿中排泄の推移から蓄積性は認められなかった。



ロキシスロマイシン 150mg (力価) 1 日 2 回、15 日間反復経口投与時の血漿中濃度

ロキシスロマイシン 150mg (力価) 1 日 2 回、15 日間反復経口投与後の薬動学的パラメータ

	Kab (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	TL (hr)	t _{1/2} (hr)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (hr)	AUC (µg·hr/mL)
1 日目	2.97 ±0.78	0.13 ±0.02	0.21 ±0.05	6.25 ±1.02	6.7 ±1.6	1.5 ±0.3	40.44 ±7.26
8 日目	4.65 ±1.70	0.09 ±0.02	0.06 ±0.03	10.96 ±4.00	6.7 ±0.8	2.0 ±0.3	52.28 ±4.28
15 日目	2.47 ±0.49	0.10 ±0.01	0.03 ±0.03	7.15 ±0.71	6.8 ±0.6	1.8 ±0.5	48.83 ±1.83

n=6, Mean±S.E.

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響¹⁷⁾

健康成人男子 7 例に本剤 150mg (力価) を空腹時、食前 30 分及び食直後に投与して、空腹時単回投与*の場合と比較した。空腹時、食前 30 分及び食直後投与いずれにおいても投与後 1~2 時間で最高血漿中濃度に達し、その平均値はそれぞれ 5.11±2.48、4.84±2.82 及び 3.57±1.69µg/mL であり、AUC₀₋₂₄ 値はそれぞれ 51.81±20.05、44.96±15.08 及び 43.36±11.78µg·hr/mL で、食前 30 分及び食直後投与において減少傾向がみられたが、各被験者間で比較するといずれにおいても有意差 (p<0.05) は認められなかった。また、各投与方法における各被験者の血漿中濃度を Lag-time を含めた one-compartment model により解析し、求めた各パラメータを下表に示した。

空腹時、食前、食直後のロキシスロマイシンの薬物動態パラメータ

	Kel (hr ⁻¹)	Kab (hr ⁻¹)	Lag-time (hr)	t _{1/2} (hr)
空腹時	0.14±0.05	2.00±1.22	0.12±0.13	6.29±4.33
食前	0.14±0.05	2.32±1.13	0.24±0.04	5.25±1.63
食直後	0.10±0.03	1.46±1.02	0.30±0.05	7.28±2.05

*承認外用法・用量である。

承認用法・用量は「1 日量 300mg (力価) を 2 回に分割し、経口投与する」である。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 併用薬の影響¹⁸⁾

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

健康成人男子 6 例を対象として、天然ケイ酸アルミニウムを併用した場合のロキシスロマイシンの吸収に及ぼす影響を検討した。その結果、ロキシスロマイシンの吸収の低下並びに C_{max} 、AUC 値の低下が認められた。

天然ケイ酸アルミニウム併用時のロキシスロマイシンの薬物動態パラメータ

	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (hr)	AUC ₀₋₇₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
単独	8.27±3.32	2±1.26	48.04±19.96
併用	4.79±1.96	1.33±0.82	23.65±8.27

n=6, Mean±S.D.

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数

3.53 (hr^{-1})

(3) 消失速度定数

0.12 (hr^{-1})

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

ヒトにおけるロキシスロマイシンの吸収は動物に比較してやや速く、最高血中濃度到達時間 (t_{max}) は約 2.5hr で、また C_{max} は 150mg (力価) *投与において 6.8 μ g/mL であった。更に、他のマクロライド系抗生物質であるエリスロマイシン、ジョサマイシン、酢酸ミデカマイシンに比較して、その AUC は 7.3~19.1 倍を示し、 $t_{1/2}$ は 2.1~6.6 倍であった¹⁷⁾。

<参考>¹⁹⁾

ラット及びイヌにおける t_{max} は、3~4 時間を示し、イヌにおける AUC はラットの 5.5 倍であった。ラットにおける $t_{1/2}$ は投与後 12 時間まで 6.0hr、24 時間から 168 時間まで 91.1hr で消失した。又、イヌにおいては、投与後 6 時間から 48 時間まで $t_{1/2}$ =16.5hr、72 時間から 168 時間まで $t_{1/2}$ =83.9hr で消失した。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考>¹⁹⁾

雄ラットに ¹⁴C-ロキシスロマイシン 5mg/kg を経口投与した際、中枢神経系の濃度は他の臓器の濃度に比して低かった。しかし、消失は他の臓器に比し緩慢であった。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>¹⁹⁾

妊娠 18 日目のラットに ¹⁴C-ロキシスロマイシン 5mg/kg を経口投与した際の組織内濃度を示した。

母体組織においては投与後 4 時間に最高濃度を示した。胎児組織内濃度は投与後 24 時間に最高濃度に達したが、母体組織と近似した濃度であった。また、投与後 48 時間の胎児組織内濃度は母体組織内濃度に比較し、血液及び心臓では高く、腎及び肺は同程度であり、肝臓では低値を示した。胎児及び母体組織内濃度ともいずれの組織においても投与後 24 時間値の約 50% に減少していた。

VII. 薬物動態に関する項目

¹⁴C-ロキシスロマイシン経口投与後の妊娠 18 日目ラットにおける組織内濃度

組 織	組織内濃度*($\mu\text{g}/\text{mL}$ or $\mu\text{g}/\text{g}$)			
	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間
血 液	2.29 \pm 0.11	1.27 \pm 0.05	0.63 \pm 0.12	0.20 \pm 0.02
血 漿	1.87 \pm 0.23	0.85 \pm 0.03	0.48 \pm 0.05	0.17 \pm 0.01
心 臓	1.24 \pm 0.15	0.50 \pm 0.04	0.27 \pm 0.03	0.19 \pm 0.01
肺	4.34 \pm 0.20	1.98 \pm 0.03	1.05 \pm 0.13	0.67 \pm 0.04
肝 臓	9.81 \pm 0.99	3.71 \pm 0.33	2.86 \pm 0.23	1.57 \pm 0.19
腎 臓	3.75 \pm 0.19	1.23 \pm 0.06	0.86 \pm 0.12	0.51 \pm 0.03
子 宮	1.97 \pm 0.06	1.22 \pm 0.07	0.93 \pm 0.13	0.42 \pm 0.01
卵 巢	1.65 \pm 0.10	0.94 \pm 0.01	0.80 \pm 0.10	0.49 \pm 0.02
胎 盤	2.02 \pm 0.10	1.77 \pm 0.32	0.97 \pm 0.16	0.50 \pm 0.03
羊 水	0.17 \pm 0.01	0.13 \pm 0.02	0.05 \pm 0.01	0.03 \pm 0.00
胎 児	0.58 \pm 0.03	0.52 \pm 0.03	0.72 \pm 0.11	0.40 \pm 0.02
胎児血液	0.31 \pm 0.04	0.29 \pm 0.03	0.63 \pm 0.12	0.39 \pm 0.01
心 臓	0.65 \pm 0.03	0.62 \pm 0.04	0.95 \pm 0.10	0.50 \pm 0.04
肺	0.84 \pm 0.01	0.86 \pm 0.05	1.24 \pm 0.15	0.68 \pm 0.02
肝 臓	1.32 \pm 0.05	1.49 \pm 0.04	1.91 \pm 0.27	0.80 \pm 0.07
腎 臓	0.73 \pm 0.00	0.71 \pm 0.06	1.09 \pm 0.15	0.55 \pm 0.03

n = 3, Mean \pm S.E.

*ロキシスロマイシン当量

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>¹⁹⁾

哺育中のラットに ¹⁴C-ロキシスロマイシン 5mg/kg を経口投与した際の乳汁及び血液中濃度を示した。

乳汁中濃度は投与 4 時間後に最高濃度 1.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (ロキシスロマイシン換算) を示した後、12.1hr の半減期で消失した。同時に測定した血液中濃度と比較すると、乳汁中濃度の 15 分～24 時間値は血液中濃度の 1.6～3.2 倍を示したが、48 時間では同程度の濃度に減少した。

¹⁴C-ロキシスロマイシン経口投与後のラットにおける乳汁及び血液中濃度

時 間	濃度 (ng ロキシスロマイシン当量/mL)	
	乳 汁	血 液
15 分	286 \pm 148	185 \pm 77
2 時間	820 \pm 93	347 \pm 91
4	1117 \pm 25	544 \pm 181
8	641 \pm 81	203 \pm 6
24	354 \pm 94	185 \pm 78
48	77 \pm 17	74 \pm 7

n = 3, Mean \pm S.E.

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

患者における喀痰、扁桃、上顎洞粘膜、皮膚、歯肉及び顎骨組織への移行性は良好である。

扁桃組織の採取時間は投与後 50～240 分で、血清中濃度 0.4～15.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に対して扁桃組織中濃度は、0.3～4.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ の範囲であり、良好な扁桃組織への移行が認められた。

上顎洞粘膜の採取時間は 60～240 分で、血清中濃度 0.3～3.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に対して上顎洞粘膜中濃度は 0.29～13.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ の範囲であり、ロキシシロマイシンの上顎洞粘膜への良好な移行が観察された。

皮膚組織の採取時間は 30～180 分で、血清中最高濃度 22.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に対して皮膚内最高濃度は 11.15 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。皮膚内濃度は 0.37～11.15 $\mu\text{g}/\text{g}$ の範囲であり、皮膚への良好な移行が確認された。

歯肉組織の採取時間は 30～480 分で、血清中最高濃度 11.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に対して歯肉中最高濃度は 13.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ であり、血清中濃度とほぼ同程度の歯肉中への移行が認められた。

顎骨の採取時間は 30～480 分で、血清中最高濃度 9.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に対して顎骨中最高濃度は 4.89 $\mu\text{g}/\text{g}$ であり、顎骨中へも移行することが認められた。

ロキシシロマイシンの各種組織中濃度

例数 (施設数)	検体名	投与量 (mg)	採取時間 (min)	組織中濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)	採血時間 (min)	血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
12(2)	扁桃組織	150	50～240	0.31～4.4	50～240	0.4～15.4
9(3)	上顎洞粘膜	150	60～240	0.29～3.68	60～240	0.3～3.1
		200*	120～160	1.2～13.9	160	1.0
23(5)	皮膚	150	30～180	0.37～11.15	30～180	N.D.～22.4
62(4)	歯肉	150	30～480	N.D.～13.4	30～480	N.D.～11.3
38(4)	顎骨	150	30～480	N.D.～4.89	30～480	N.D.～9.8

*承認外用法・用量である。

承認用法・用量は「1 日量 300mg(力価)を 2 回に分割し、経口投与する」である。

喀痰

喀痰中最高濃度は 100mg* (力価) で経口投与時 0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、150mg (力価) で 0.96 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、200mg (力価) *で 1.55 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、300mg (力価) *で 0.48 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、投与初期から長時間にわたり濃度が持続することが認められた。

ロキシシロマイシンの喀痰中最高濃度

投与量 (mg)	例数 (施設数)	採取時間 (時間)	喀痰中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	採血時間 (時間)	血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
100*	2(1)	1～4	0.08～0.12	2	3.5～4.1
150	3(1)	8～9	0.26～0.96	1	4.5～22.4
200*	8(3)	2～7	0.19～1.55	1～2	6.4～14.6
300*	1(1)	6	0.48	3	5.1

採取・採血時間は最高濃度時の値を示した。

*承認外用法・用量である。

承認用法・用量は「1 日量 300mg(力価)を 2 回に分割し、経口投与する」である。

VII. 薬物動態に関する項目

<参考>¹⁹⁾

体組織への分布

雄ラットに ^{14}C -ロキシスロマイシン 5mg/kg を単回経口投与した際の組織内濃度を表に示した。

大部分の組織では、投与後 30 分から 4 時間にかけて最高濃度を示し、肝、下垂体、副腎、脾、腎、胃、肺、甲状腺、顎下腺及び腓で高く、中枢神経系及び眼球で低かった。

最高濃度の高い組織からの消失は比較的速やかであったが、最高濃度の低い中枢神経及び眼球等での消失は緩慢であった。

雄ラットにおける ^{14}C -ロキシスロマイシン単回経口投与後の組織内濃度

組 織	組織内濃度 [*] ($\mu\text{g}/\text{mL}$ or $\mu\text{g}/\text{g}$)					
	0.5	4	8	24	72	168 時間
血 液	0.69±0.08	0.83±0.16	0.32±0.05	0.22±0.03	0.11±0.00	0.08±0.01
血 漿	0.81±0.09	1.00±0.10	0.49±0.02	0.22±0.04	0.08±0.01	0.03±0.01
大 脳	0.17±0.01	0.35±0.00	0.14±0.01	0.13±0.03	0.08±0.01	0.09±0.02
小 脳	0.18±0.01	0.34±0.00	0.15±0.01	0.11±0.01	0.08±0.01	0.09±0.02
下 垂 体	3.58±0.29	6.36±2.53	1.54±0.17	0.45±0.08	N. D.	N. D.
甲 状 腺	4.25±0.40	3.53±0.53	0.75±0.05	0.28±0.05	0.21±0.07	N. D.
眼 球	0.37±0.02	0.47±0.03	0.16±0.01	0.07±0.01	0.06±0.00	0.07±0.01
顎 下 腺	4.08±0.21	3.94±0.52	0.81±0.03	0.25±0.02	0.21±0.03	0.11±0.02
胸 腺	0.88±0.07	1.78±0.05	0.98±0.05	0.41±0.03	0.30±0.04	0.17±0.02
心 臓	1.67±0.15	1.10±0.19	0.26±0.01	0.14±0.02	0.11±0.01	0.10±0.02
肺	4.01±0.23	4.42±0.57	1.11±0.04	0.35±0.06	0.28±0.04	0.16±0.02
肝 臓	10.90±1.08	7.07±0.48	2.06±0.07	0.82±0.09	0.44±0.07	0.24±0.04
腎 臓	4.71±0.21	4.01±0.68	0.93±0.06	0.40±0.07	0.28±0.03	0.14±0.03
脾 臓	5.28±0.48	4.50±0.36	1.28±0.04	0.44±0.06	0.26±0.03	0.14±0.02
腓 臓	3.28±0.16	3.10±0.32	0.59±0.05	0.23±0.03	0.17±0.02	0.17±0.07
副 腎	6.33±0.27	4.73±0.77	1.20±0.08	0.41±0.08	0.30±0.06	0.18±0.05
脂 肪	0.86±0.06	0.64±0.05	0.15±0.02	0.12±0.01	0.07±0.00	0.10±0.02
辜 丸	0.20±0.00	0.75±0.03	0.61±0.01	0.27±0.01	0.14±0.01	0.10±0.02
副 辜 丸	0.50±0.02	1.19±0.05	0.63±0.01	0.19±0.02	0.14±0.01	0.10±0.02
筋 肉	1.15±0.09	0.90±0.11	0.22±0.02	0.13±0.02	0.10±0.02	0.11±0.02
皮 膚	0.95±0.04	1.31±0.12	0.47±0.07	0.30±0.05	0.24±0.04	0.12±0.02
胃	4.68±0.50	3.68±0.56	0.96±0.02	0.50±0.11	0.23±0.02	0.16±0.04
小 腸	4.52±0.90	2.06±0.21	1.06±0.15	0.37±0.08	0.15±0.02	0.08±0.01
大 腸	1.44±0.12	2.20±0.49	2.41±0.61	0.26±0.02	0.13±0.01	0.08±0.02
膀 胱	3.81±0.27	1.84±0.38	0.69±0.24	0.16±0.05	0.15±0.02	0.11±0.01

n = 3, Mean±S.E.

※ロキシスロマイシン当量

(6) 血漿蛋白結合率

^{14}C -ロキシスロマイシンのヒトにおける血漿蛋白結合率

濃 度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	血漿蛋白結合率(%)
0.1	94.3±2.9
1	98.4±0.4
5	98.3±0.1

限外濾過法

n = 3, Mean±S.E.

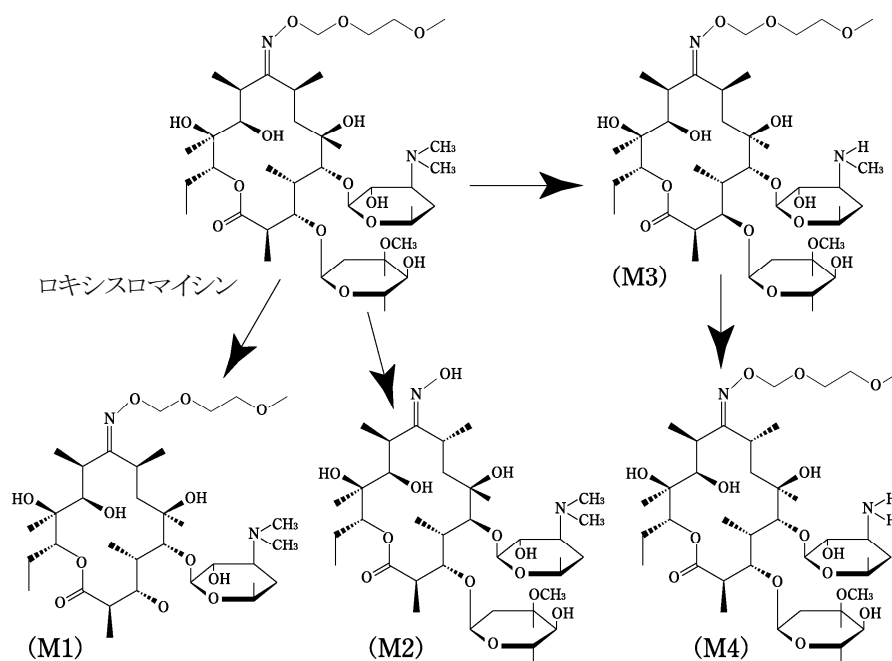
VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁷⁾

代謝

本剤は主として肝で代謝されるが、代謝される割合は少ない。代謝物としてデスクラディノース体(M1)、フリーオキシム体(M2)、*N*-モノ-デメチル体(M3)及び *N*-ジ-デメチル体(M4)が認められた。



ロキシスロマイシンの代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率²⁰⁾

本剤はチトクローム P450 のうち主に CYP3A4 による代謝を受け、*N*-脱メチル化に関与している。

<参考>^{21),22)}

In vitro 試験において、本剤は CYP3A の弱い阻害作用を示したが、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 は阻害しなかった。健康成人 10 例に、本剤と CYP3A の基質であるミダゾラムを併用した臨床薬理試験において、ミダゾラムの AUC が 1.47 倍増加した(外国人データ)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

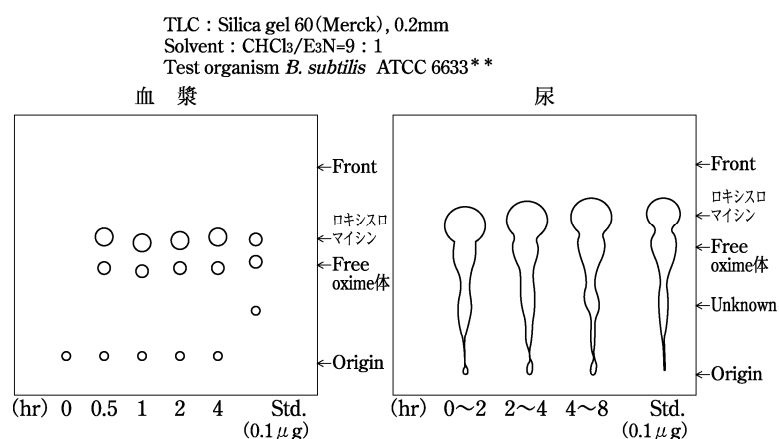
血中・尿中代謝物¹⁷⁾

ヒト血中及び尿中の抗菌活性を有する代謝物を検出するため、ロキシスロマイシン 300mg (力価) *空腹時経口投与時の血漿並びに尿を TLC、バイオオートグラフィーにより検討を行い、その結果を図に示した。

血漿中においては未変化体が主に認められ、その他抗菌活性を有するフリーオキシム体が微量認められた。なお、HPLC 法では未変化体以外の代謝物のピークは認められなかった。これはフリーオキシム体が検出限界 (0.1 μ g/mL) 以下であったためと考えられる。尿中におけるバイオオートグラフィーにおいても未変化体が主に認められ、その他フリーオキシム体及び構造未知の代謝物が認められた。また、尿中では HPLC 法によりロキシスロマイシン、フリーオキシム体、デスクラディノース体、モノデメチル体及びジデメチル体の存在が認められ、投与後 48 時間までの尿中排泄率は、それぞれ 7.54、0.92、1.22、0.14 及び 0.06% であり、大部分が未変化体として排泄されることが示された。

*承認外用法・用量である。

承認用法・用量は「1 日量 300mg (力価) を 2 回に分割し、経口投与する」である。



バイオオートグラフィーによるヒトの血漿中・尿中代謝物の検討

**承認外菌であるが標準検定株として使用されている当株が感度がよいため用いた。

<参考>¹⁹⁾

ラット及びイヌに ¹⁴C-ロキシスロマイシン 5mg/kg を静脈内投与した際の尿、糞及び胆汁中各代謝物総量、ラットに ¹⁴C-ロキシスロマイシン 5mg/kg を経口投与した際の尿及び糞中代謝物を次頁の表に示した。

静脈内投与時における尿、糞及び胆汁中への排泄量は未変化体が最も多く、ラットで総排泄量の 66.9%、イヌで 72.5% を占めた。代謝物はモノデメチル体が最も多く、ラットで 16.5%、イヌで 7.3% あった。ジデメチル体は少なく、ラットで 1.5%、イヌで 1.1% であり、デスクラディノース体はさらに少なかった。したがってロキシスロマイシンは生体内では代謝を受けにくいと考えられる。

VII. 薬物動態に関する項目

¹⁴C-ロキシスロマイシン静脈内投与後のラット及びイヌにおける尿、
糞及び胆汁中各代謝物総量

代謝物	ラット	イヌ
ロキシスロマイシン	66.9 %	72.5 %
モノーデメチル体	16.5	7.3
ジーデメチル体	1.5	1.1
その他	13.1	11.2
不明	2.0	7.9

ラット経口投与時における尿中排泄量は未変化体が 66.7%と最も多く、以下デスクラディノース体、モノーデメチル体、ジーデメチル体がそれぞれ 11.4、5.2、1.0%排泄された。一方糞中へは未変化体、モノーデメチル体及びデスクラディノース体はほぼ同程度の排泄率であり、それぞれ 22.1、20.5 及び 17.9%であった。また、ジーデメチル体は 7.7%と少なかった。

¹⁴C-ロキシスロマイシン経口投与後のラットにおける尿及び糞中代謝物

	排泄量(% of radioactivity in sample)					Origin
	ロキシスロマイシン	デスクラディノース体	モノーデメチル体	ジーデメチル体	その他	
尿	66.7 %	11.4 %	5.2 %	1.0 %	6.9 %	2.6 %
糞	22.1 %	17.9 %	20.5 %	7.7 %	24.4 %	2.7 %

7. 排泄

(1) 排泄部位²³⁾

健康成人男子 4 例にて、ロキシスロマイシンの体内薬物動態と代謝を検討した。ロキシスロマイシンは 150mg 単回経口投与*とした。投与するロキシスロマイシンは、メトキシエトキシメチルオキシム基のメチル 1 つを、¹⁴C で標識した放射性化合物を 30.7 μ Ci 含有する。血液と呼気は投与 96 時間後まで、尿は投与 168 時間後まで、糞便は投与 172 時間後まで経時的に採取した。血漿中では、ロキシスロマイシンのみが検出された。投与 24 時間後までの尿中では、放射能の 56% がロキシスロマイシンで、他に代謝物が検出された。糞中の放射能排泄の化合物毎の比率は、尿中の値と近似していたが、尿中では見出されなかった代謝物も含まれていた。呼気中、尿中、糞中の放射能回収率は、各々 13.4%、7.4%、53.4%であり、投与放射能の 74.2%が回収された。

(2) 排泄率¹⁷⁾

健康成人にロキシスロマイシン（力価）100*、150、300*、600*mg を経口投与した際の尿中排泄率を図に示した。

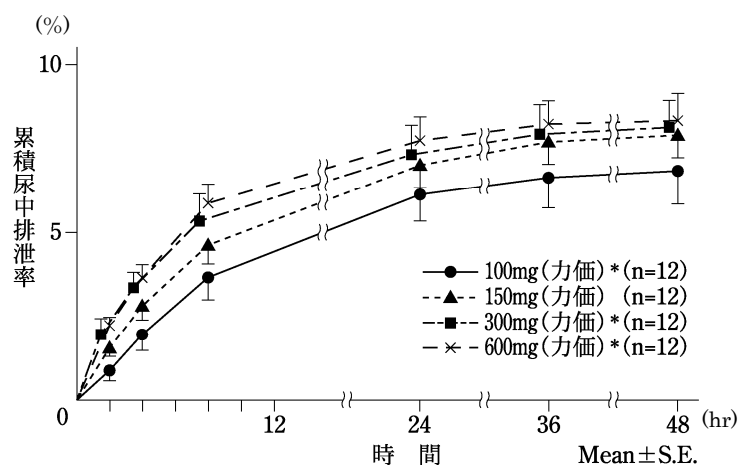
投与後 48 時間までの尿中排泄率（% of dose）は各々 6.76、7.79、7.88、8.21%であった。

*承認外用法・用量である。

承認用法・用量は「1 日量 300mg(力価)を 2 回に分割し、経口投与する」である。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 排泄速度



ロキシシロマイシン経口投与後の尿中排泄

*承認外用法・用量である。

承認用法・用量は「1日量 300mg(力価)を2回に分割し、経口投与する」である。

<参考>¹⁹⁾

動物により排泄経路はやや異なり、投与後 120 時間までにラットでは尿中に投与量の 22%、糞中に 67.2%が排泄され、糞中排泄が主体であった。一方、イヌでは尿中に 39.9%、糞中に 44.8%が排泄され、尿、糞ともほぼ同等の排泄率であった。

ラットにおける投与後 48時間までの胆汁中排泄は投与量の 21.9%で、この時尿中へは 21.1%、糞中へは 38.5%が排泄された。この結果と屍体中の残存率及び呼気中排泄率等を考慮するとロキシシロマイシンの吸収率は約 60%と推測された。また、採取した胆汁を他のラットの十二指腸内に投与したところ、腸肝循環が認められたが再吸収は約 10%と低かった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析²⁴⁾

持続的外来腹膜透析 (CAPD) 施行中の末期腎不全患者で、ロキシスロマイシンの体内動態を検討した。患者 11 人にロキシスロマイシン 300mg*を経口投与した後、血液、透析液、尿を経時的に採取し、ロキシスロマイシンの濃度を微生物学的手法により測定した。 C_{max} は $4.2 \pm 1.5 \text{mg/L}$ 、 t_{max} は $1.8 \pm 1.4 \text{hr}$ であった。 $t_{1/2}$ は $20.6 \pm 8.7 \text{hr}$ で、健康成人の 10~14hr に比べ延長していた。ロキシスロマイシンの血中からのクリアランスは $70.8 \pm 30.1 \text{mL/min}$ であった。11 人中 8 人の透析液中にロキシスロマイシンが検出され、48 時間の透析液から平均 9.5mg のロキシスロマイシンが回収された。腹膜透析のクリアランスは $1.6 \pm 0.4 \text{mL/min}$ であった。排尿可能な 10 人の 48 時間蓄尿から平均 3.0mg のロキシスロマイシンが回収された。CAPD 施行中の患者ではロキシスロマイシンの投与間隔を 2 倍にすることが妥当と考えられた。

*承認外用法・用量である。

承認用法・用量は「1 日量 300mg (力価) を 2 回に分割し、経口投与する」である。

(2) 血液透析

該当資料なし

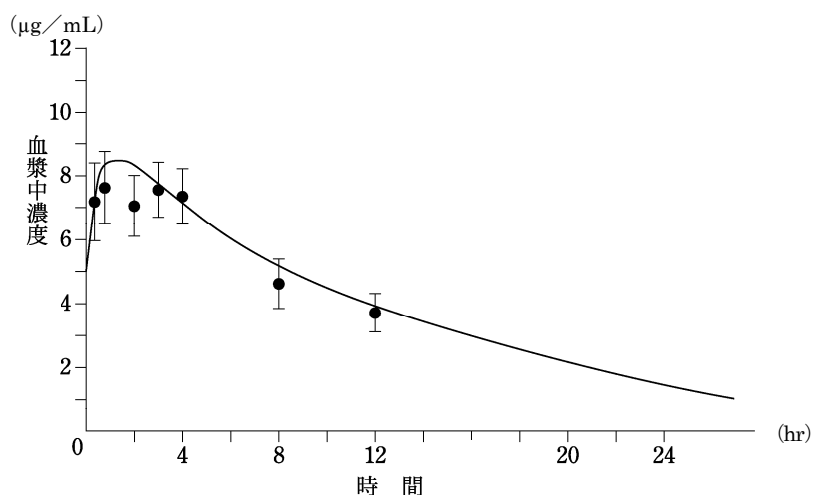
(3) 直接血液灌流

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1. 高齢者投与²⁵⁾

高齢者 7 例 (平均 78.6 歳^{*}) に本剤 150mg (力価) を経口投与した際の血中濃度は投与 1.5 時間後に C_{max} $8.05 \mu\text{g/mL}$ を示し、その消失半減期 ($t_{1/2}$) は 10.09hr である。健康成人に比べ $t_{1/2}$ の延長等がみられた。



ロキシスロマイシン 150mg (力価) 経口投与後の高齢者における血漿中濃度

(n=7, Mean±S.E.)

VII. 薬物動態に関する項目

ロキシシロマイシン 150mg (力価) 経口投与後の高齢者における薬動学的パラメータ

	Kab (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	t _{1/2} (hr)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	AUC (μg·hr/mL)
Mean±S.E.	1.79±0.67	0.08±0.01	10.09±1.45	8.05±1.03	1.49±0.30	134.7±21.84

※高齢者での薬物動態試験で、健康成人に比べ高い血中濃度が持続する傾向が認められているので、慎重に投与すること。

2. 腎障害患者投与²⁶⁾

クレアチニンクリアランスが 4.4~71.7mL/分の慢性腎不全患者にてロキシシロマイシン 150mg 単回経口投与時*の体内薬物動態を検討し、健康成人のデータと比較した。ロキシシロマイシンの尿中排泄・腎クリアランスはクレアチニンクリアランスの低下に伴って低下していた。血中濃度半減期は 50%以上延長し、AUC は 2 倍以上に増大した。しかし、半減期・AUC とクレアチニンクリアランスの間には相関はなかった。これはロキシシロマイシンの総クリアランスに占める腎クリアランスの比率が低いためと考えられる。慢性腎不全患者へのロキシシロマイシン投与時には用量調節をする必要性はないと考えられた。

ロキシシロマイシン 150mg (力価) 経口投与後の慢性腎不全患者における薬動学的パラメータ

	C _{max} (mg/L)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₇₂ (mg·hr/L)	t _{1/2} (hr)	Cl ₀₋₇₂ (L/hr)
慢性腎不全患者	15.7±1.4	2.04±0.43	211±29	17.9±2.4	0.0346±0.0081
健康成人	7.90±0.66	1.93±0.51	81±10	10.5±1.4	0.218±0.026

n=12, Mean±S.E.M.

3. 肝障害患者投与²⁷⁾

アルコール性肝硬変患者にてロキシシロマイシン 150mg 単回経口投与時*の薬物動態を検討し、先に検討された健康成人のデータと比較した。アルコール性肝硬変患者では血漿中濃度半減期は 2 倍に延長していたが最高血漿中濃度・同到達時間には差はなかった。尿中ロキシシロマイシン排泄量・腎クリアランスは上昇する傾向を示したが肝クリアランスは低下しており相殺されていた。定常状態への到達は健康成人に比べ遅いと考えられるものの、アルコール性肝硬変患者へのロキシシロマイシン投与時には用量を変更する必要性はないと考えられた。

ロキシシロマイシン 150mg (力価) 経口投与後のアルコール性肝硬変患者における薬動学的パラメータ

	C _{max} (mg/L)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₇₂ (mg·hr/L)	t _{1/2} (hr)	Cl ₀₋₇₂ (L/hr)
アルコール性肝硬変患者	5.80±1.4	2.13±0.79	118±29	25.2±1.9	0.42±0.12

n=10, Mean±S.E.M.

*承認外用法・用量である。

承認用法・用量は「1 日量 300mg (力価) を 2 回に分割し、経口投与する」である。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩を投与中の患者 [10.1 参照]

(解説)

2.1 本剤に対し、ショック、湿疹、痒痒等の過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な過敏症の発現につながるおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

8.2 血小板減少症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 過敏症の既往歴のある患者

9.1.2 QT 延長を起こすおそれのある患者（先天性 QT 延長症候群の患者、低カリウム血症等の電解質異常のある患者）

QT 延長を起こすおそれがある。 [10.2、11.1.7 参照]

(解説)

9.1.1 過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な過敏症の発現につながるおそれがある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

投与間隔をあけること。血中濃度が持続するおそれがある。

(解説)

9.3 血中濃度が持続するおそれがあるため、投与間隔をあけること。「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。

動物実験（ラット）において臨床用量の約 80 倍で胎児の外表異常及び骨格異常の発現頻度が対照群に比べ高いとの報告がある。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

これまでに小児、幼児、乳児、新生児、低出生体重児を対象とした試験は実施されていない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

高齢者での薬物動態試験で、健康成人に比べ高い血中濃度が持続する傾向が認められているので、慎重に投与すること。[16.6.1 参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン（クリアミン） ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 [2.2 参照]	エルゴタミンの作用を増強させ、四肢の虚血を起こすおそれがある。	肝薬物代謝酵素が阻害され、エルゴタミンの血中濃度が上昇し、エルゴタミンの末梢血管収縮作用が増強すると考えられる。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇し、中毒症状（悪心、嘔吐等）を起こすことがある。	肝薬物代謝酵素が阻害され、テオフィリン血中濃度が上昇すると考えられる。
ワルファリンカリウム	ワルファリンの作用を増強させ出血症状を起こすおそれがある。	肝薬物代謝酵素が阻害され、ワルファリン血中濃度が上昇すると考えられる。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 クラス IA 抗不整脈薬 キニジン ジソピラミド クラス III 抗不整脈薬 アミオダロン ソタロール 等 [9.1.2、11.1.7 参照]	QT 延長を起こすおそれがある。	これらの薬剤との併用により、本剤による QT 延長が助長されるおそれがある。
ケイ酸アルミニウム	本剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤の消化管からの吸収が阻害されると考えられる。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

不快感、口内異常感、眩暈、便意、耳鳴、発汗、喘鳴、呼吸困難、血管浮腫、全身の潮紅・蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎（頻度不明）

偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢、血便等があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.3 間質性肺炎（頻度不明）

初期症状として発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.4 血小板減少症（頻度不明）

11.1.5 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）

発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等の症状が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.7 QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes を含む）（頻度不明）

[9.1.2 参照]

(解説)

11.1.4 血小板減少症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.5 AST、ALT の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.7 QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes を含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<初期症状>

11.1.1 ショック、アナフィラキシーは、寒気、吐き気、顔色蒼白、冷や汗が出る、息苦しい等が認められることがある。

11.1.4 血小板減少症は、出血しやすい、出血が止まりにくい等が認められることがある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症	発疹等		発熱、多形紅斑
精神神経系		頭痛、浮動性めまい、舌のしびれ感、しびれ	眠気、錯乱
血 液	好酸球増多	白血球減少	
肝 臓	AST、ALT、Al-P 等の上昇		胆汁うっ滞等の肝機能障害
消 化 器	胃部不快感、腹痛、下痢、嘔吐等	口渇、食欲不振、腹部膨満感	胸やけ
感 覚 器			味覚異常、嗅覚異常、難聴、耳鳴、回転性めまい、視力障害、霧視
そ の 他		浮腫、菌交代症	全身倦怠感、脱力感、動悸、関節痛、鼻出血、月経異常

注) 発現割合は使用成績調査結果を含む

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況

	承認時	使用成績調査の累計 ^{注)}	新効能承認時	合計
調査症例数	2,089	6,744	70	8,903
副作用発現症例数	137	55	10	202
副作用発現件数	182	64	14	260
副作用発現症例率	6.56%	0.82%	14.29%	2.27%
副作用の種類	副作用発現件数(%)			
〈皮膚・皮膚付属器障害〉	11(0.53%)	12(0.18%)	2(2.86%)	25(0.28%)
紅斑		1(0.01%)		1(0.01%)
蕁麻疹		2(0.03%)		2(0.02%)
かゆみ	1(0.05%)			1(0.01%)
痒痒感	1(0.05%)	1(0.01%)		2(0.02%)
眼瞼痒痒感		1(0.01%)		1(0.01%)
四肢痒痒感	1(0.05%)			1(0.01%)
発疹	10(0.48%)	2(0.03%)		12(0.14%)
皮疹		4(0.06%)	2(2.86%)	6(0.07%)
薬疹		1(0.01%)		1(0.01%)
〈中枢・末梢神経系障害〉	3(0.14%)	4(0.06%)	2(2.86%)	9(0.10%)
頭痛	3(0.14%)	1(0.01%)	1(1.43%)	5(0.06%)
舌しびれ		2(0.03%)	1(1.43%)	3(0.03%)
手足のしびれ感			1(1.43%)	1(0.01%)
ふらつき感		1(0.01%)		1(0.01%)
〈精神障害〉		1(0.01%)		1(0.01%)
浮遊感		1(0.01%)		1(0.01%)
〈消化管障害〉	42(2.01%)	26(0.39%)		68(0.77%)
胃炎		1(0.01%)		1(0.01%)
嘔気	3(0.14%)	4(0.06%)		7(0.08%)
悪心	2(0.10%)	1(0.01%)		3(0.03%)
吐き気		2(0.03%)		2(0.02%)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用発現状況(つづき)

	承認時	使用成績調査の累計 ^(注)	新効能承認時	合計
むかつき	2(0.10%)			2(0.02%)
嘔吐	2(0.10%)			2(0.02%)
口角炎	1(0.05%)			1(0.01%)
下痢	11(0.53%)	3(0.04%)		14(0.16%)
軟便	3(0.14%)	1(0.01%)		4(0.05%)
口渇	1(0.05%)			1(0.01%)
胃もたれ感		1(0.01%)		1(0.01%)
食欲不振	4(0.19%)	2(0.03%)		6(0.07%)
食思不振		1(0.01%)		1(0.01%)
食欲減退	1(0.05%)			1(0.01%)
黒毛舌		1(0.01%)		1(0.01%)
腹痛	1(0.05%)	3(0.04%)		4(0.05%)
胃不快感	7(0.34%)	6(0.09%)		13(0.15%)
胃痛	2(0.10%)	2(0.03%)		4(0.05%)
上腹部痛	2(0.10%)	1(0.01%)		3(0.03%)
腹部不快感	1(0.05%)			1(0.01%)
心窩部痛	1(0.05%)			1(0.01%)
便秘		1(0.01%)		1(0.01%)
腹部膨満感	3(0.14%)			3(0.03%)
出血性大腸炎		1(0.01%)		1(0.01%)
胃腸症状	1(0.05%)			1(0.01%)
〈肝臓・胆管系障害〉	46(2.20%)	7(0.10%)	4(5.71%)	57(0.64%)
肝機能異常		2(0.03%)		2(0.02%)
肝機能障害		2(0.03%)		2(0.02%)
肝障害		1(0.01%)		1(0.01%)
AST(GOT)上昇	29(1.39%)	1(0.01%)	2(2.86%)	32(0.36%)
ALT(GPT)上昇	38(1.82%)	2(0.03%)	2(2.86%)	42(0.47%)
ビリルビン値上昇	1(0.05%)		1(1.43%)	2(0.02%)
〈代謝・栄養障害〉	8(0.38%)	1(0.01%)	1(1.43%)	10(0.11%)
血清アルカリフォスファターゼ上昇	8(0.38%)	1(0.01%)		9(0.10%)
LDH 上昇			1(1.43%)	1(0.01%)
〈赤血球障害〉	6(0.29%)			6(0.07%)
直接クームス試験陽性	3(0.14%)			3(0.03%)
ヘマトクリット値減少	1(0.05%)			1(0.01%)
ヘモグロビン減少	2(0.10%)			2(0.02%)
間接クームス試験陽性	2(0.10%)			2(0.02%)
〈白血球・網内系障害〉	26(1.24%)	4(0.06%)	2(2.86%)	32(0.36%)
好中球減少(症)	1(0.05%)		1(1.43%)	2(0.02%)
好酸球増多(症)	20(0.96%)	3(0.04%)	1(1.43%)	24(0.27%)
白血球減少(症)	3(0.14%)	1(0.01%)	1(1.43%)	5(0.06%)
白血球増多(症)	1(0.05%)			1(0.01%)
リンパ球増多(症)	1(0.05%)			1(0.01%)
好塩基球増多(症)	2(0.10%)			2(0.02%)
〈血小板・出血凝血障害〉	1(0.05%)			1(0.01%)
血小板減少(症)	1(0.05%)			1(0.01%)
プロトロンビン時間延長	1(0.05%)			1(0.01%)
〈泌尿器系障害〉	2(0.10%)	1(0.01%)		3(0.03%)
尿蛋白陽性	1(0.05%)			1(0.01%)
血中クレアチニン上昇		1(0.01%)		1(0.01%)
BUN 上昇	1(0.05%)	1(0.01%)		2(0.02%)
〈一般的全身障害〉	1(0.05%)			1(0.01%)
顔面浮腫	1(0.05%)			1(0.01%)
末梢性浮腫	1(0.05%)			1(0.01%)
〈抵抗機構障害〉		1(0.01%)		1(0.01%)
菌交代症		1(0.01%)		1(0.01%)

注)使用成績調査期間：1991年1月18日～1996年1月17日

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

使用成績調査（調査期間：1991年1月18日～1996年1月17日）による6,744例の性別、年齢別、使用理由別、一日投与量別、投与期間別、併用薬の有無別、および合併症の有無別、アレルギー歴の有無別の副作用発現頻度は、以下に示す結果であった。

性別

対象	性別	男	女	不明	合計
調査症例数		3,176	3,565	3	6,744
副作用発現症例数		28	27	0	55
副作用発現症例率		0.88%	0.76%	0.00%	0.82%

年齢別*

対象	年齢(歳)	0～15	16～64	65～	不明	合計
調査症例数		323	5,088	1,332	1	6,744
副作用発現症例数		2	40	13	0	55
副作用発現症例率		0.62%	0.79%	0.98%	0.00%	0.82%

※：高齢者での体内薬物動態試験で、健康成人に比べ高い血中濃度が持続する傾向が認められているので、慎重に投与すること。また、低出生体重児、新生児、乳児・幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

使用理由別

対象	使用理由	i	ii	iii	iv	v	合計
調査症例数		1,479	2,636	1,291	631	707	6,744
副作用発現症例数		7	24	10	6	8	55
副作用発現症例率		0.47%	0.91%	0.77%	0.95%	1.13	0.82%

i 皮膚科領域感染症 ii 呼吸器感染症 iii 耳鼻科感染症
iv 歯科領域感染症 v その他(承認外効能・効果)

一日投与量別

対象	一日投与量(mg)	300未満*	300	301以上*	不明	合計
調査症例数		182	6,340	216	6	6,744
副作用発現症例数		6	47	2	0	55
副作用発現症例率		3.30%	0.74%	0.93%	0.00%	0.82%

*承認外用法・用量である。
承認用法・用量は「1日量300mg(力価)を2回に分割し、経口投与する」である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

投与期間別

対象 \ 投与期間(日)	1~3	4~7	8~14	15~	不明	合計
調査症例数	342	2,834	1,915	1,647	6	6,744
副作用発現症例数	23	11	11	6	0	55
副作用発現症例率	6.73%	0.39%	0.57%	0.36%	0.00%	0.82%

併用薬の有無別

対象 \ 併用薬	無	有	不明	合計
調査症例数	1,971	4,773	0	6,744
副作用発現症例数	7	48	0	55
副作用発現症例率	0.36%	1.01%	0.00%	0.82%

合併症の有無別

対象 \ 合併症	無	有	不明	合計
調査症例数	4,873	1,869	2	6,744
副作用発現症例数	35	20	0	55
副作用発現症例率	0.72%	1.07%	0.00%	0.82%

アレルギー歴の有無別

対象 \ アレルギー歴	無	有	不明	合計
調査症例数	6,049	522	173	6,744
副作用発現症例数	46	7	2	55
副作用発現症例率	0.76%	1.34%	1.15%	0.82%

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

14.1 PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1. 中枢神経に対する作用^{12),28),29)}

本薬の 300mg/kg 胃内投与でのマウスの自発運動が抑制される傾向を示した。しかし、この効果は一過性であったこと及びクロルプロマジン 10mg/kg 胃内投与による抑制効果よりもはるかに弱いことから特異的効果とは考えられない。またヘキソバルビタール睡眠を 300mg/kg 経口投与で延長する傾向がみられるが、300mg/kg 腹腔内投与で、ラット自発脳波や脊髄反射に影響を及ぼさず、抗痙攣作用にも影響を及ぼさなかったことより、本薬に特異的な中枢神経作用はないものと考えられる。

2. 呼吸・循環器系に対する作用^{28),29)}

本薬の 300mg/kg 胃内投与で無麻酔ラットの血圧や心拍数に影響を及ぼさず、また麻酔イヌの血圧、心拍数、収縮力及び呼吸量にも影響が認められないことから、本薬には、呼吸・循環器系に対する特異的作用はないものと考えられる。

3. 消化器系に対する作用^{28)~30)}

本薬の 30~300mg/kg の胃内あるいは腹腔内投与で、ラットの胃液分泌、胆汁分泌には影響を及ぼさなかったが、胃液の pH の上昇がみられた。また、14 員環マクロライド系抗生物質には、消化管収縮運動を亢進せしめ、嘔気、嘔吐、腹痛及び下痢等の副作用の出現が懸念されている。そこで、消化管収縮運動刺激作用をエリスロマイシンと同一薬効発現用量で比較したところ、ロキシスロマイシンの刺激作用はエリスロマイシンの約 1/2 であった。

4. 自律神経系・平滑筋に対する作用^{28),29)}

ラット及びモルモットからの摘出平滑筋臓器に本薬の 10^{-4} M を適用してもそれぞれの標本のトーンスはほとんど変化せず、また、アセチルコリンなどの自律神経作用薬などにも影響を及ぼさなかった。これらのことから本薬には平滑筋に対する直接作用及び自律神経作用薬との相互作用もないものと考えられる。

5. 血液系に対する作用^{28),29)}

ウサギの血液を用いた *in vitro* 系の実験において、本薬は 0.3 ないし 12.0 μ g/mL で凝固・線溶系及び血小板凝集能に影響を及ぼさず、また 0.6 ないし 12.0 μ g/mL でも溶血性は見られなかった。また、本薬の 300mg/kg の経口投与で、軽度の一過性の低血糖が見られた。

(3) その他の薬理試験

その他の一般薬理作用^{28),29)}

本薬の 0.1 あるいは 1.0% 溶液は、局所麻酔作用を発現しなかった。また、ラットにおける尿量及び尿電解質排泄には影響を及ぼさなかった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ロキシシロマイシンの単回投与毒性試験の結果は以下のとおりである。

動物	LD ₅₀ (mg/kg)			
	経口投与		腹腔内投与	
	雄	雌	雄	雌
マウス	665	843	149	148
ラット	1,059	1,712	171	168
イヌ	>2,000	>2,000	—実施していない—	

(2) 反復投与毒性試験

1. 亜急性毒性

ラットに 25、100、400mg/kg/日を 30 日間反復経口投与したところ、100mg/kg 以上で摂餌量の減少、5'-ヌクレオチダーゼの上昇及び精囊の小型化がみられたが、肝臓の組織変化は認められなかった。また、イヌに 20、60、180mg/kg/日を 30 日間連続経口投与したところ、60mg/kg 以上で ALT (GPT) 上昇及び肝臓の組織の変化がみられたが、20mg/kg では対照群との差は認められなかった。

2. 慢性毒性

ラットに 5、25、125mg/kg/日を 6 ヶ月間反復経口投与したところ、125mg/kg で死亡、体重増加抑制、ALT (GPT) 上昇及び膵臓の空胞化がみられたが、肝臓の組織変化は認められなかった。また、イヌに 4、20、100mg/kg/日を 6 ヶ月間連続経口投与したところ、100mg/kg で体重・摂餌量の減少、ALT (GPT)、Al-P の上昇、肝及び胆管組織の線維化、胆管増生、精巣・前立腺の萎縮が認められたが、20mg/kg では特記すべき変化は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

エームス試験 (サルモネラ菌、大腸菌)、細胞突然変異試験 (マウスリンパ腫 L5178Y 細胞)、染色体異常試験 (ヒトリンパ球)、不定期 DNA 合成試験 (培養ヒト類上皮細胞)、小核試験 (マウス) で、変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

ロキシシロマイシンの化学構造は既存の発癌物質が有する化学構造に類似しない。また、動物を用いた長期の毒性試験においても発癌性を示唆する所見はみられず、変異原性試験においても変異原性は認められていない。よって、癌原性試験は実施しなかった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

1. 妊娠前・妊娠期・授乳期投与試験

ラットに 20、60、180mg/kg/日を経口投与したところ、180mg/kg で着床数の減少がみられたが、親の生殖能、胎児及び新生児の発育、分化、生殖能等に影響は認められなかった。

2. 器官形成期投与試験

ラットに 25、100、400mg/kg/日を経口投与したところ、400mg/kg で胎児に死亡児数の増加、発育遅延、外表異常及び骨格異常がみられ、出生児においては産期死亡児数の増加、体重低値、外表異常がみられたが、過量投与による親の一般状態悪化等に起因すると考えられ、新生児の生後発育・分化・生殖能等には影響は認められなかった。

3. 周産期・授乳期投与試験

ラットに 30、100、300mg/kg/日を経口投与したところ、300mg/kg で妊娠期間の延長、出生児数の減少及び生後の体重低値がみられたが、親の死亡をきたした過量投与が原因と考えられ、生後の分化・生殖能等に影響はみられず、新生児に外表異常の増加も認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1. 抗原性試験

全身性アナフィラキシー反応（モルモット）、受身皮膚アナフィラキシー反応（モルモット→モルモット、マウス→ラット）、Mediator 遊離試験（モルモット）、Schultz-Dale 反応（モルモット）、遅延型皮膚反応（モルモット）で、抗原性は認められなかった。

2. 聴器毒性

モルモットに 50mg/kg/日を 4 週間連続経口投与したところ、聴器に対する毒性は認められなかった。

3. 依存性試験

動物を用いた単回大量投与及び反復投与による毒性試験並びに一般薬理試験において、本薬の直接作用と思われる明らかな急性中枢神経作用はみられなかった。よって、薬物依存性試験は実施しなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：該当しない

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ロキシスロマイシン錠 150mg「サワイ」、ロキシスロマイシン錠 150mg「サンド」、
ロキシスロマイシン錠 150mg「トーワ」、ロキシスロマイシン錠 150mg「日医工」、
ロキシスロマイシン錠 150mg「ファイザー」、ロキシスロマイシン錠 150mg「JG」

同効薬：マクロライド系抗生剤

エリスロマイシンステアリン酸塩、ジョサマイシン、アジスロマイシン水和物、
クラリスロマイシン 等

7. 国際誕生年月日

1986年8月4日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ルリッド錠150	1991年(平成3年) 1月18日	20300AMZ00036000	1991年(平成3年) 3月15日	1991年(平成3年) 3月15日

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

1999年(平成11年)3月9日：効能又は効果の追加

プロピオニバクテリウム・アクネス、ざ瘡(炎症を伴うもの)

2005年(平成17年)1月12日：再評価結果により効能又は効果の変更

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、アクネ菌、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1998年(平成10年)3月12日

再審査結果の内容：効能又は効果、用法及び用量の変更なし

再評価結果通知年月日：2004年(平成16年)9月30日

再評価結果の内容：承認事項の一部変更承認申請を行なうこと(薬食発090006号)

11. 再審査期間

6年間：1991年(平成3年)1月18日～1997年(平成9年)1月17日(終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

ただし、使用上の注意には以下の記載がある。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ルリッド [®] 錠 150	6149002F1029	6149002F1029	PTP 100錠 1112184020101	616140099
			PTP 500錠 1112184020102	

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
- 2) 小山 優 他：日本化学療法学会雑誌 1988；36(S-4)：202-215 [RLD0008]
- 3) 野原 望 他：感染症学雑誌 1989；63(3)：203-227 [RLD0005]
- 4) 河村正三 他：耳鼻と臨床 1989；35(2)：285-307 [RLD0001]
- 5) 副島林造 他：感染症学雑誌 1989；63(5)：501-529 [RLD0002]
- 6) 馬場駿吉 他：耳鼻と臨床 1989；35(2)：314-340 [RLD0003]
- 7) 河村正三 他：耳鼻と臨床 1989；35(1)：103-112 [RLD0004]
- 8) 佐々木次郎：Jpn. J. Antibiot. 1989；42(5)：1233-1255 [RLD0006]
- 9) 赤松浩彦 他：西日本皮膚科 1997；59(3)：451-455 [RLD0007]
- 10) 横田 健 他：日本化学療法学会雑誌 1988；36(S-4)：35-52 [RLD0009]
- 11) 坪井 靖 他：日本化学療法学会雑誌 1988；36(S-4)：1-17 [RLD0010]
- 12) 村岡宏昭 他：日本化学療法学会雑誌 1988；36(S-4)：18-34 [RLD0011]
- 13) 加藤直樹 他：日本化学療法学会雑誌 1988；36(S-4)：65-75 [RLD0012]
- 14) 眞崎美矢子 他：日本化学療法学会雑誌 1988；36(S-4)：421-437 [RLD0013]
- 15) 荒田次郎 他：西日本皮膚科 1997；59(3)：444-450 [RLD0014]
- 16) 小栗豊子 他：日本化学療法学会雑誌 1988；36(S-4)：53-64 [RLD0015]
- 17) 小山 優 他：日本化学療法学会雑誌 1988；36(S-4)：164-183 [RLD0016]
- 18) 高橋賢成 他：臨床薬理 1995；26(1)：149-150 [RLD0338]
- 19) 江角凱夫 他：日本化学療法学会雑誌 1988；36(S-4)：148-163 [RLD0018]
- 20) Yamazaki H., et al. : Xenobiotica 1996；26(11)：1143-1153 (PMID : 8948090) [RLD0185]
- 21) Obach, R. S., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 2006；316(1): 336-348 (PMID : 16192315) [RLD0528]
- 22) Backman, J.T., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1994；46(6): 551-555 (PMID : 7995324) [RLD0529]
- 23) McLean A., et al. : Br. J. Clin. Pract. 1988；42(S.55)：52-53 [RLD0345]
- 24) Lam. Y. W. F., et al. : J. Antimicrob. Chemother. 1995；36(1)：157-163 (PMID : 8537262) [RLD0346]
- 25) 稲松孝思 他：日本化学療法学会雑誌 1988；36(S-4)：184-190 [RLD0017]
- 26) Tremblay D., et al. : Br. J. Clin. Pract. 1988；42(S.55)：61 [RLD0253]
- 27) Lebrec D., et al. : Br. J. Clin. Pract. 1988；42(S.55)：63 [RLD0254]
- 28) 飯塚宏美 他：日本化学療法学会雑誌 1988；36(S-4)：116-129 [RLD0020]
- 29) 第 35 回日本化学療法学会 会議報告書 1987；12-13 [RLD0021]
- 30) 伊藤 漸 他：日本化学療法学会雑誌 1988；36(S-4)：104-115 [RLD0022]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

フランス、ドイツ、イタリア、オーストラリア、韓国等、世界 103 カ国で発売されている。

ルリッド錠の主要国における承認及び発売状況

国名	承認年月	発売年月
フランス	1986年8月	1987年10月
イタリア	1989年4月	1989年9月
ドイツ	1990年11月	1990年11月
ベルギー	1988年5月	1989年9月
デンマーク	1988年10月	1989年3月
韓国	1988年11月	1990年2月
ハンガリー	1989年3月	1989年10月
香港	1989年10月	1996年1月
スウェーデン	1990年4月	1990年9月
フィンランド	1990年6月	1990年9月
ニュージーランド	1991年4月	1992年5月
オーストラリア	1992年6月	1992年7月
ロシア	1993年8月	1994年12月

(1998年9月現在)

<参考>

本剤のオーストラリアにおける主な承認状況 (2020年11月時点)

国名：オーストラリア
販売名：RULIDE、RULIDE D
剤形・含量： Rulide 300 mg and 150 mg tablets contain 300 mg and 150 mg of roxithromycin per tablet respectively. Rulide D tablets contain 50 mg of roxithromycin per tablet.
効能又は効果 Adults Rulide is indicated for the treatment of the following types of mild to moderately severe infections in adults caused by or likely to be caused by susceptible micro-organisms: <ul style="list-style-type: none"> • Upper Respiratory Tract Infections: acute pharyngitis, tonsillitis, sinusitis • Lower Respiratory Tract Infections: acute bronchitis and acute exacerbations of chronic bronchitis; community acquired pneumonia • Skin and skin structure infections • Non gonococcal urethritis Children Rulide D 50mg tablets and Rulide 150mg tablets are indicated for the treatment of the following mild to moderately severe infections in children caused by or likely to be caused by susceptible micro-organisms: <ul style="list-style-type: none"> • Acute pharyngitis • Acute tonsillitis • Impetigo

XII. 参考資料

Appropriate culture and sensitivity tests should be performed when necessary to determine an organism's susceptibility and thus treatment suitability. Therapy with roxithromycin may be initiated before results of these tests are known; once results become available, appropriate therapy should be continued.

用法及び用量

Adults

Rulide should be taken at least 15 minutes before food or on an empty stomach (i.e. more than 3 hours after a meal).

The recommended dosage is 300mg per day which may be taken according to one of the following alternative dosage regimens:

	Rulide 300mg Tablets	Rulide 150mg Tablets
Usual dosage	One tablet daily	One tablet twice daily or Two tablets once daily
Elderly	One tablet daily	One tablet twice daily or Two tablets once daily
Impaired renal function	One tablet daily	One tablet twice daily or Two tablets once daily

For atypical pneumonia, the recommended dosage is one 150 mg tablet twice daily.

Rulide 150mg and 300mg film-coated tablets must be swallowed whole with a drink.

The usual duration of treatment is 5 to 10 days depending on the indication and clinical response. Streptococcal throat infections require at least 10 days of therapy. A small proportion of patients with non-gonococcal genital infections may require 20 days for complete cure.

Children

The recommended dose and duration of treatment should NOT be exceeded in children (see Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use).

Rulide should be taken at least 15 minutes before food or on an empty stomach (i.e. more than 3 hours after a meal).

Rulide is administered twice daily at a dose of 5 to 8 mg/kg per day. Recommended dosage regimens are presented in the following table:

BODYWEIGHT	RULIDE D 50mg TABLETS	RULIDE 150mg TABLETS
6–11kg	Half a tablet morning and evening	
12–23kg	One tablet morning and evening	
24–40kg	Two tablets morning and evening	
>40kg		One tablet morning and evening

Rulide D 50mg tablets are administered to children weighing less than 40kg as an aqueous suspension that is made by adding either a half, one or two tablets to a spoonful of water. After waiting for 30 to 40 seconds for the tablet(s) to disintegrate into fine granules, the suspension is given to the child. A drink of water should follow the dose.

Note: Only Rulide D 50mg tablets are designed to be mixed with water. The 150mg and 300mg film-coated tablets must be swallowed whole with a drink.

The usual duration of treatment is 5 to 10 days depending on the indication and clinical response. Streptococcal throat infections require 10 days of therapy. The duration of treatment should not exceed 10 days.

承認日：1992年6月18日

オーストラリア添付文書 2020年9月版より引用

XII. 参考資料

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。本邦で承認された内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	○適応菌種 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、アクネ菌、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ） ○適応症 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎
用法及び用量	通常、成人にはロキシシロマイシンとして1日量300mg（力価）を2回に分割し、経口投与する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

オーストラリア分類 An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B1（2020年9月 オーストラリア添付文書）
--	-------------------------

<参考>：分類の概要

オーストラリア分類：An Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy
B1：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.
Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

<参考>

オーストラリアの添付文書における妊婦等への投与に関する内容は、以下のとおりである。
オーストラリア添付文書：2020年9月版より引用

4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION

Effects on fertility

There was no effect on the fertility of rats treated with roxithromycin at oral doses up to 180mg/kg/day.

Use in pregnancy - Category B1

Reproductive studies in rats, mice and rabbits at doses of 100, 400 and 135mg/kg/day, respectively, did not demonstrate evidence of developmental abnormalities. In rats, at doses above 180mg/kg/day, there was evidence of embryotoxicity and maternotoxicity. The safety of roxithromycin for the human foetus has not been established.

Use in lactation

Small amounts of roxithromycin are excreted in the breast milk. Breast feeding or treatment of the mother should be discontinued as necessary.

XII. 参考資料

本邦の添付文書における妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する記載は、以下のとおりである。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。

動物実験（ラット）において臨床用量の約80倍で胎児の外表異常及び骨格異常の発現頻度が対照群に比べ高いとの報告がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。

(2) 小児等への投与に関する情報

<参考>

オーストラリアの添付文書における小児等への投与に関する内容は、以下のとおりである。

オーストラリア添付文書：2020年9月版より引用

4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE

Paediatric use

In young animal studies, high oral doses of roxithromycin were associated with bone growth plate abnormalities. However no abnormalities were observed in the animals at doses resulting in unbound plasma roxithromycin concentrations that were 10 to 15 times higher than the unbound concentration measured in children receiving the therapeutic dose. The maintenance of such safety margins is primarily dependent on high affinity binding of roxithromycin to plasma alpha-1-acid glycoprotein and will be compromised by any circumstances attenuating the extent of this binding. It is recommended that the approved paediatric dosage regimen (i.e. 5 to 8 mg/kg/day for a maximum of 10 days) be adhered to strictly.

Neutropenia was observed in children treated with roxithromycin. 31.6% of 402 children in clinical trials had a neutrophil count below the lower limit of the normal range (3500/mm³) at the conclusion of therapy with roxithromycin. Of these, 4% had a neutrophil count of less than 1500/mm³ and 1.2% had a count of less than 1000/mm³. It is not known whether this is an effect of the drug or whether it reflects a normal fluctuation of the neutrophil count or a response to infection in children.

本邦の添付文書における小児等への投与に関する記載は、以下のとおりである。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

特になし

